

COPD-OSAHS患者心血管系统的研究进展

王得宇^{1*}, 华 毛^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘 要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是两种呼吸系统比较常见的疾病,当两种疾病出现在同一个患者时称为重叠综合征(OS)。目前就慢性阻塞性肺病(COPD)对心血管的影响、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)对心血管的影响,以及重叠综合征(OS)对心血管的影响的相互作用机制还不十分明确。本文仅对COPD关于心血管的相关影响,OSAHS对心血管的相关影响,以及OS对心血管的相关影响及治疗进行综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 重叠综合征, 高血压, 肺动脉高压

Research Progress of Cardiovascular System in COPD-OSAHS Patients

Deyu Wang^{1*}, Mao Hua^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory Diseases, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) are relatively common diseases of the two respiratory systems and are called overlap syndrome (OS) when both diseases occur in the same patient. At present, the cardiovascular effects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the cardiovascular effects of obstructive

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王得宇, 华毛. COPD-OSAHS 患者心血管系统的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10346-10354.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361449

sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), and the cardiovascular effects of overlapping syndrome (OS) are not very clear. This paper only reviews the cardiovascular effects of COPD, OSAHS on cardiovascular effects, and the related effects of OS on cardiovascular effects and treatment.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea Syndrome, Overlap Syndrome, Hypertension, Pulmonary Hypertension

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 慢性阻塞性肺疾病对心血管的影响

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是一种常见的、可预防和治疗慢性气道疾病,其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状;严重的合并症可能影响疾病的表现和病死率[1]。诊断慢性阻塞性肺疾病的标准是肺功能:吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 70\%$ 判断是否存在持续气流受限[2]。在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的一系列共病中,心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)通常被认为是最重要的[3]。心血管疾病不仅是慢性阻塞性肺病最常见的合并症之一,而且还与死亡风险增加有关,在被诊断为 COPD 的患者中,心脏疾病占死亡人数的相当大比例。根据研究人群的不同,估计值在 12%到 60%之间。然而,平均而言,四分之一到三分之一的 COPD 患者死于 CVD,在有心血管病史的患者中,这一比例上升到 40%。一些研究报告称,随着 COPD 严重程度的增加,死亡原因分布的变化:在轻度慢性阻塞性肺病患者中,主要原因是心脏病和肺癌,但随着严重程度的增加,呼吸系统疾病导致的死亡变得越来越常见。

目前根据文献记载, COPD 导致的心血管疾病主要分为 5 大类:

1) 缺血性心脏病(Ischemic Heart Disease): COPD 特异性特征是与缺血性心脏病相互作用的重要特征。虽然 COPD 病的主要特征是肺部局部炎症,但在以前的研究中,急性期蛋白水平(即白细胞介素-6、C 反应蛋白和纤维蛋白原)的增加显示了全身炎症溢出。这些因素参与了动脉粥样硬化的过程,诱导斑块的形成和生长。COPD 患者全身炎症的另一个后果是血小板计数和反应性增加,增加血栓事件的风险。此外,据报道, COPD 患者中凝血因子水平升高,导致凝血酶水平升高。此外, COPD 相关的缺氧与肾素-血管紧张素系统的激活有关,导致肾血流量减少和外周血管收缩,以及氧化应激增加,最终增加急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)的风险。在以前的文献中,包括 AMI 患者的研究人群中 COPD 的患病率在 7%~28% [4] [5]之间。施耐德等人对 35,772 名 COPD 诊断后的 COPD 患者和随访期间相同数量的发生心血管疾病的非 COPD 患者进行了随访。与非 COPD 患者相比, AMI 发生率的相对风险估计比 COPD 患者高 1.40 倍。对于重度 COPD 患者,这一相对风险增加到 3.00 (95% CI 1.53~5.86)。

2) 心力衰竭(heart failure): 慢阻肺患者的慢性心力衰竭(Chronic Heart Failure, CH)患病率(10%~30%)明显高于普通人群(1%~2%),估计年发病率为 3.7%, OR 为 2.57, 95%可信区间(CI): 1.90~3.47; ($p < 0.0001$) [6]与 COPD 和无 CH 患者相比,稳定的 COPD 和 CH 患者年龄稍大,男性比例更高,症状更严重,合并症更多。

3) 心律失常(Arrhythmia): 心律失常也是 COPD 的常见现象。有几个因素会导致 COPD 患者心律失

常的恶化和发展——低氧血症, 这可能与患者心肌复极改变、高碳酸血症、酸碱平衡紊乱有关, 以及由于继发性肺动脉高压的发展而导致的右心部心肌的变化。多普勒检查显示 COPD 患者右心房收缩的机电延迟明显延长。期外收缩后, 最常见的节律异常是室上性快速心律失常和房颤。根据 2017 年发表的一项波兰研究, 31% 的 COPD 加重患者会出现永久性心房颤动[7]。

4) 高血压(Hypertension): 对 COPD 患者的病情进展影响较大, 是 COPD 患者最常见的合并症之一。

5) 外周血管疾病(Peripheral Artery Disease, PAD): 是指因动脉粥样硬化导致的双下肢动脉闭塞; 常伴发冠状动脉粥样硬化心脏病, 并且可能对慢阻肺患者日常活动和生活质量有显著影响。在已知的 COPD 患者中, 外周动脉疾病(PAD)比年龄匹配的无 COPD 患者更普遍, 影响平均年龄为 65 岁的 COPD 患者的 8.8%, 而非 COPD 患者为 1.8%。在对 COPD 患者的前瞻性研究中, PAD 的诊断与较低的运动耐力、较高的主要不良心血管事件(Major Adverse Cardiovascular Events, MACE)发生率和较高的全因死亡率相关[8]。相比之下, PAD 患者中 COPD 的患病率、MACE、主要不良肢体事件(MALE)和与 COPD 相关的呼吸事件的增加风险尚不明确。

2. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对心血管的影响

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, OSAHS)是一种多数由上呼吸道的解剖学狭窄导致的, 在睡眠状态下反复出现呼吸暂停和/或低通气、睡眠中断, 从而使机体发生一系列病理生理改变的临床综合征。呼吸暂停低通气指数(Apnea Hypopnea Index, AHI): 睡眠中平均每小时呼吸暂停与低通气的次数之和[9]。成人 OSAHS: 在成人中, OSAHS 定义为每夜 7 h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作 30 次以上, 或 AHI ≥ 5 次/h。呼吸暂停事件以阻塞型事件为主, 伴打鼾、睡眠呼吸暂停、白天嗜睡等症状[9]。据估计全球 30~69 岁成年人中, OSAHS 患者接近 10 亿[10] [11]。一项纳入 24 项临床病例的系统性回顾研究显示, 普通人群中睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 5 次/h 的比例为 9%~37% [12] [13]。值得注意的是, 与欧洲人相比, 中国人 OSAHS 的患病率更高, 疾病严重程度也更高[14] [15]。OSAHS 是一种常见的睡眠呼吸障碍类型, 在 30~70 岁人群中 OSAHS 患病率在男性和女性分别约为 34%和 17%。OSAHS 患者也常合并心血管疾病, 总心血管疾病(CVD)的相对风险为 2.48 (1.98~3.10)。

目前根据文献记载, OSAHS 导致的心血管疾病大致分为 5 大类:

1) 高血压(Arterial Hypertension): 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)是动脉高血压的一个确定原因, 更重要的是顽固性高血压的原因[11]。夜间低氧血症由于呼吸暂停事件刺激颈动脉体, 引起反射交感神经刺激, 进而导致神经源性高血压[13]。夜间儿茶酚胺升高会增加心率和血压, 并破坏睡眠时的生理血压降低(下降) [15]。呼吸暂停时肺膨胀不足也会增加交感神经张力, 即使在无缺氧的情况下, 交感神经张力也会持续一整天[16]。此外, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血管紧张素 II 和醛固酮水平也有所升高[17]。在 OSAHS 患者中, 高血压的患病率估计在 30%~70%之间, 并随着疾病严重程度的增加而增加。相反, 高血压患者 OSAHS 的患病率在 30%~50%之间[18]。

2) 冠心病(Coronary Artery Disease): 在一项大样本人群调查中, OSAHS 患者的冠心病患病率远高于非 OSAHS 患者[19], 同时易合并高血压和发生心律失常, 尤其是房颤。越来越多的证据表明 OSAHS 与 CAD 的发展和进展有关。这两种情况之间的病理生理关系复杂, 包括内皮功能障碍、氧化应激、全身炎症、血栓形成、心肌供氧减少以及心率和心脏后负荷变化引起的氧需求量增加[20]。

3) 肺动脉高压(Pulmonary Hypertension): 在 OSAHS 中, 肺动脉高压(PH)主要由左心功能障碍引起, 射血分数保留或降低[21]。然而, 间歇性缺氧可能通过其他机制促进 PH 的发生, 包括红细胞增多症、氧化应激增加、内皮素-1 过表达和一氧化氮合酶抑制[21]。PH 在 OSAHS 中的患病率为 17%~53% [22]。这种差异可能是由不同研究中纳入的不同患者群体、用于评估和定义 PH 值的不同方法以及混杂因素(如肥

胖和并发的心肺疾病)所解释的[22]。

4) 外周血管疾病(Peripheral Arterial Disease): 在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中, 间歇性夜间缺氧、慢性炎症、氧化应激增加和高血压有助于 PAD 的发生[23]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征常见于外周动脉疾病患者, 不同研究的患病率不同。在一项 59 例 PAD 患者经皮腔内血管成形术的研究中, OSAHS 发生率为 81.4%, 而 AHI 与 PAD 严重程度相关($p = 0.042$) [24]。同样, 在另一项包括 91 例 PAD 患者的研究中, OSAHS 患病率为 78%, AHI 也与 PAD 严重程度相关($p = 0.047$) [25]。

5) 卒中(Stroke): 已提出了导致阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者卒中风险增加的多种潜在机制, 阻塞性睡眠呼吸暂停引起的间歇性缺氧相关的脑氧合变化对缺血病变边缘的半暗区尤其有害, 并可能导致不良预后[26]。在呼吸暂停期间, 颅内压升高, 导致脑血流减少, 从而促进缺血。在每个呼吸暂停事件中, 脑血流速度和平均动脉压最初升高, 并在呼吸暂停终止后恢复到低于基线的值。颅内压最终恢复正常, 但再次出现呼吸暂停时, 动脉压保持不变, 脑血流速度持续下降。这种情况, 再加上夜间缺氧, 可能会增加睡眠时中风的风险。此外, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者在睡眠和清醒时表现为大脑自动调节受损, 导致对血压波动的反应延迟, 从而增加了呼吸暂停事件时脑缺血的风险。

3. 重叠综合征对心血管的影响

慢性阻塞性肺病(COPD)和阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAHS)是常见的慢性呼吸系统疾病, 分别影响约 10% 的 40 岁及以上的成年人。OSAHS 和 COPD 同时发生, 称为重叠综合征(Overlap syndrome, OS) [27]。COPD 或阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAHS)在普通人群中的发病率是较高还是相近, 仍存在争议, 这也取决于每种疾病的定义: COPD 在 OSAHS 患者中的患病率为 8%~16% [28], OSAHS 在 COPD 患者中的患病率为 5%~65% [29] [30]。

虽然 COPD 和 OSAHS 可能偶然并存, 但两者之间存在看似合理的病理生理机制联系[31]。在 COPD 患者中, 吸烟和外周水肿口侧移位可能损害上呼吸道, 易诱发 OSAHS [31]。慢性阻塞性肺病高碳酸血症和低氧血症引起的异常睡眠通气反应会夸大气体交换异常, 从而加重阻塞性呼吸暂停相关的呼吸事件。这些影响反过来可能导致重叠综合征患者夜间氧饱和度下降和白天高碳酸血症。同时患有 COPD 和 OSA 的个体也被认为具有更大的心血管疾病风险, 因为协同致病效应, 包括氧化应激、全身炎症、血管内皮功能障碍和加速动脉粥样硬化。为了支持这一观点, 研究报告了与重叠综合征相关的心血管和死亡风险高于单独的每种情况[32]。然而, 这些条件结合是否对心血管事件有协同效应仍不清楚。

在台湾, Hang 等[33]进行了一项全国性电话调查, 通过柏林问卷评估 OSAHS 的风险。在有 COPD 症状的患者中, 有 OSAHS 风险的患者 BMI 增加($p < 0.001$), 高血压、CVD ($p < 0.001$)和糖尿病患病率增加($p < 0.001$)。高血压和/或 CVD 被确定为 COPD 中阻塞性睡眠呼吸暂停综合征风险的独立预测因子(OR: 13.704, 95% CI: 5.47~34.33, $p < 0.001$) [33]。

在最近一项有 10,149 名参与者、中位随访时间超过 9.4 年的大型前瞻性队列研究中, 为了研究心血管发病率和死亡率的预测因素, COPD、OSAHS 和 OS 患者被分为 4 组: AHI > 30/h 伴 COPD、AHI > 30/h 无 COPD、AHI ≤ 30/h 伴 COPD 和 AHI ≤ 30/h 无 COPD。主要转归是由于心肌梗死、中风、心力衰竭、心脏血管重建术或全因死亡率而住院的综合结果。与重度 OSAHS (AHI > 30/h)和 COPD (HR = 1.53, 95% CI: 1.27~1.84)患者相比, 夜间缺氧 ≥ 10 分钟且 SpO₂ < 90% 的患者心血管结局风险增加(HR: 1.91, 95% CI: 1.60~2.28)。COPD 和严重阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(AHI > 30/h)患者仍未接受治疗, 其风险最高(HR: 2.01, 95% CI: 1.55~2.62)。

3.1. 直接心血管评价

在 OS 中评价 CAD、卒中和 PAD 的数据很少。大多数人指出心血管疾病的发病率普遍增加。

1) 肺动脉高压: OS 患者常发生肺动脉高压。当 PH 出现在 COPD 或 OSAHS 时, 应提示筛查其他伴随性疾病。根据一份关于 COPD 诊断和管理的意见书, 肺动脉高压常见于伴有 OSAHS 和 COPD [34] 的患者。在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中, 肺动脉高压与日间低氧血症和/或高碳酸血症以及低 FEV1 有关。有证据表明, 肺动脉高压的发生与夜间和白天的低氧、高碳酸血症以及气流阻塞的严重程度有关, 与 OSAHS 的严重程度关系不大, OSAHS 通常较轻。

Chaouat 等将 265 例患者分为 OSAHS ($n = 235$) 和 OS ($n = 30$)。OS 患者均为男性, 年龄大于 OSAHS 患者 (58 ± 9 岁 vs 53 ± 10 岁, $p = 0.01$), 但 BMI 相似。与 OSAHS 患者相比, OS 患者的 PaO₂ 和 PaCO₂ 水平下降。与 OSAHS 患者相比, OS 患者的肺动脉高压发生率更高 (42% vs 13% ; $p < 0.001$)。

Hawrylkiewicz 等评估了 67 例 OSAHS 患者和 17 例 OS 患者的肺血流动力学。后者年龄较大, 肺功能较差, 动脉血气较差, 肺动脉高压较前者频发。一项更详细的研究通过心脏磁共振成像(MRI)评估了 7 例 OS 患者和 11 例 COPD 患者的右心室质量和重构。两组的气流阻塞严重程度 ($p = 0.4$)、恶性通货膨胀程度 ($p = 0.6$) 和吸烟情况 ($p = 0.1$) 相似。OS 患者表现为右心室质量指数增加 (19 ± 6 vs 11 ± 6 g/m², $p = 0.02$), 右心室重构指数受损 ($p = 0.02$), 右心室心输出量受损 ($p = 0.007$)。

2) 动脉硬化: 这是心血管发病率和死亡率的一个强有力的预测因子, 与 CAD 和卒中相关。通过测量颈动脉和股动脉之间的主动脉脉搏速度(PWV), 可以很容易地测量出脉搏波速度。Shiina 等通过测量肱-踝关节脉搏波速度(baPWV)对 461 例 OSAHS 患者和 63 例 OS 患者进行了动脉硬化检查。即使在校正混杂因素后, OS 患者 baPWV 仍明显高于 OSAHS 患者 (17.2 vs. 14.1 m/s, $p < 0.01$)。气流梗阻的严重程度与 baPWV 相关, 表明 COPD 是 OSAHS 患者动脉硬化加重的主要因素。

3) 交感神经活动增强: 这可能是调节心血管功能障碍的一种适应性机制, 导致全身和肺血管收缩, 静脉张力增强, 最终影响血管重构。Taranto-Montemurro 等[35]利用心率变异性(HRV)分析了 OSAHS ($n = 24$)、COPD ($n = 16$) 和 OS ($n = 14$) 患者的心交感流出。HRV 表示为高频功率(HF)、低频功率(LF)及其比值(LF/HF)。在重叠综合征患者中, OS 患者较 COPD 和 OSAHS 表现出更高的 LF 功率和更低的 HF 功率 ($p < 0.05$), 较 OSAHS 和 COPD 表现出更高的 LF/HF 比值 ($p = 0.002$) ($p < 0.001$), 提示交感神经活动增加[35]。

4) 心房颤动(AF): 这是最常见的心律失常, 增加卒中和 PAD 的风险[36]。Ganga 等前瞻性研究了 65 岁以上无房颤病史、因睡眠呼吸障碍转诊的受试者。OSAHS ($n = 60$)、COPD ($n = 416$)、OS ($n = 28$) 及无 OSAHS ($n = 2369$)。2 年后, 与 OSAHS 和 COPD 组相比, OS 组中新发 AF 的发生率更高 (21% vs. 6% 和 10% ; $p < 0.05$)。在调整混杂因素(心脏病、慢性肾病和高血压)后, OS 仍然是新发 AF 的重要因素 (OR: 3.66, 95% CI: 1.056~6.860, $p = 0.007$)。

3.2. 间接心血管疾病评估

1) 微量白蛋白尿: 这是公认的心血管发病率和死亡率的标志, 与传统的危险因素无关。Matsumoto 等对 248 例 OSAHS 患者、4 例 COPD 患者、28 例 OS 患者和 64 例对照组进行了研究。微量白蛋白尿的定义是尿白蛋白与尿肌酐的比值, 男性为 20~299 mg/g, 女性为 30~299 mg/g。与对照组和 OSAHS 患者相比, OS 患者表现出更频繁的微量白蛋白尿(分别为 32.1%、3.1%和 12.9%; $p = 0.0006$)。在多因素分析中, OS 与尿微量白蛋白尿的相关性独立于年龄和 BMI (OR: 2.61, 95% CI: 1.026, 3.8, $p = 0.047$), 即使在调整混杂因素(吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常、动脉 PO₂ 和肾小球滤过率)后, 也存在一种趋势 (OR: 2.54, 95% CI: 0.93~6.72, $p = 0.070$)。63 例患者(59 例 OSAHS, 4 例 OS)接受 CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) 治疗后尿微量白蛋白尿得到改善, 但仅适用于那些接受 CPAP 治疗的患者(平均使用 > 4 小时/夜)。

2) 血小板活化: 这被认为是动脉粥样硬化的一个致病因素。最近, Archongeorgis 等[37]研究了 79

例 OS 患者、324 例 OSAHS 患者和 82 例对照组血小板活性增加的标志血小板平均体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)。与 OSAHS 患者($p = 0.002$)和对照组($p < 0.001$)相比, 前者的 MPV 增加。此外, 与 OS ($p = 0.008$)和 OSAHS 患者($n = 0.007$)相比, 对照组患者的 PDW 降低。OS 和 OSAHS 患者的 PDW 无差异($p = 0.325$) [37]。

3) 中性粒细胞: 这些现在被认为与 CVD 的发展有关[38]。与 COPD 患者相比, 使用 CPAP 治疗 OSAHS 的 OS 患者外周血中性粒细胞增加[39]。这对有依从性($p = 0.03$)和无依从性($p = 0.005$)的 CPAP 治疗患者都适用。

3.3. OS 患者的死亡风险

与普通人群相比, COPD、OSAHS 和 OS 患者的全因死亡率风险更高。即使是短暂的呼吸事件也与通气不稳定增加和自主神经系统反应增强有关[40]。关于 OSAHS 和 COPD 共存是否比单独存在更高的死亡可能性, 存在不同的信息。多数研究证实 OS 的全因死亡率高于 OSAHS, 但 OS 和 COPD 患者的死亡风险相当[41] [42] [43]。随访 1 年, OS 患者的死亡率为 21.5%, 单纯 COPD 患者的死亡率为 7%, 单纯 OSAHS 患者的死亡率为 10.1%。此外, 高血压、肺血栓栓塞和心力衰竭被确定为全因死亡率[44]的独立预测因子。OS 患者死亡的另一个独立危险因素是(Atrial Fibrillation, AF) [45]。随后的研究集中在评估 CPAP 治疗对死亡结局的影响。他们表明, 与单纯 COPD 患者相比, 接受 CPAP 治疗的 OS 患者生存率有所提高, 而死亡风险没有增加。在另一项针对一群患有阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAHS)的退伍军人的研究中, 他们没有接受 CPAP 治疗, 平均死亡风险比接受治疗的退伍军人高 1.34 倍。在 OSAHS 患者中, 不坚持 CPAP 治疗的患者, 其平均校正后的死亡风险比至少 70% 的夜间使用 CPAP 治疗的患者高 1.78 倍 [46]。综上所述, 在 OS 患者中, 较高的死亡率与呼吸问题如 AF、较高的 AHI、较低的 CPAP 使用[47] 时间显著相关, 但也与心血管问题如高血压、肺血栓栓塞、心力衰竭、房颤等相关。因此, 监测肺循环和肺功能, 确保 CPAP 治疗的良好依从性是非常重要的。

3.4. OS 患者的治疗

OS 患者对 OSAHS 的治疗取决于患者本身、病情的严重程度, 以及是否存在心血管、代谢疾病等共病。慢性阻塞性肺病应得到最佳治疗; 然而, 这对睡眠质量的影响并不大。对于没有意义的合并症(包括 COPD)的患者, 美国睡眠医学会(AASM, American Academy of Sleep Medicine)建议作为 OSAHS 治疗 1) 使用在家或实验室中使用自动调节正气道压滴定法启动正气道压, 以及 2) 使用自动调节正气道压或 CPAP 进行持续治疗[48]。目前在 OS 患者中, COPD GOLD 期 1, 气道正压可由自动调节气道正压或实验室滴定启动。使用自动调节或 CPAP。尚无关于 2~4 期 GOLD 的 OS 患者, 非高碳酸性 COPD 是否应作为 OSAHS 患者或采用与 COPD 存在相关的特定治疗方法的指南。已经提出了几个研究重点[49] [50], 包括随机、前瞻性比较气道正压治疗, 包括双水平、CPAP 或其他模式。

CPAP 给药可能有短期和长期效果。短期效果包括抑制呼吸暂停和低呼吸等异常呼吸事件, 上呼吸道狭窄, 呼气末肺容量增加。长期的影响, 如日间 PaCO₂ 的降低, 可能是对 CPAP 使用的通气适应的结果, 通气驱动的重置需要数周或数月才能出现。即使考虑到各种研究偏差, 在 OS 患者中, 与无特定 OSAHS 治疗相比, CPAP 治疗与更好的睡眠质量、改善日间动脉血气状态、降低死亡率和 COPD 相关住院率有关[51] [52]。在 OS 患者中, 无创通气(Non-invasive ventilation, NIV)的设置, 如双水平气道正压通气和三水平气道正压通气, 应适应 OSAHS 的存在[53] [54]。

4. 结语与展望

截止到目前为止, COPD、OSAHS 以及 OS 三种疾病之间对心血管的相互作用机制还不十分清楚,

需要进一步扩大研究数量及更新研究方法, COPD 的诊断及 OSAHS 的诊断标准已经明确, 但对于 OS 的诊断以及分型分期, 目前还没有一个具体的统一标准, 需要进一步更加详实具体的研究, 对 OS 患者实行 CPAP 等治疗, 目前治疗的标准操作及效果上还存在争议, 需要今后更大规模以及更加严谨、准确的研究对比。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.
- [2] Bhatt, S.P., Balte, P.P., Schwartz, J.E., *et al.* (2019) Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA*, **321**, 2438-2447. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.7233>
- [3] Morgan, A.D., Zakeri, R. and Quint, J.K. (2018) Defining the Relationship between COPD and CVD: What Are the Implications for Clinical Practice? *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **12**. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
- [4] Rothnie, K.J., Smeeth, L., Herrett, E., *et al.* (2015) Closing the Mortality Gap after a Myocardial Infarction in People with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Heart*, **101**, 1103-1110. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307251>
- [5] Su, T.H., Chang, S.H., Chen, P.C., *et al.* (2017) Temporal Trends in Treatment and Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-Based Observational Study. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e004525. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004525>
- [6] Chen, W., Thomas, J., Sadatsafavi, M., *et al.* (2015) Risk of Cardiovascular Comorbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **3**, 631-639. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)
- [7] Rusinowicz, T., Zielonka, T.M. and Zycinska, K. (2017) Cardiac Arrhythmias in Patients with Exacerbation of COPD. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1022**, 53-62. https://doi.org/10.1007/5584_2017_41
- [8] Crisafulli, E., Scelfò, C., Tzani, P., *et al.* (2017) Asymptomatic Peripheral Artery Disease Can Limit Maximal Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Regardless of Airflow Obstruction and Lung Hyperinflation. *European Journal of Preventive Cardiology*, **24**, 990-999. <https://doi.org/10.1177/2047487317695629>
- [9] 中华医学会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(实践版·2018) [J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(1): 30-35.
- [10] Benjafield, A.V., Ayas, N.T., Eastwood, P.R., *et al.* (2019) Estimation of the Global Prevalence and Burden of Obstructive Sleep Apnoea: A Literature-Based Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- [11] Hou, H., Zhao, Y., Yu, W., *et al.* (2018) Association of Obstructive Sleep Apnea with Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Global Health*, **8**, Article ID: 010405. <https://doi.org/10.7189/jogh.08.010405>
- [12] Senaratna, C.V., Perret, J.L., Lodge, C.J., *et al.* (2017) Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the General Population: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*, **34**, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- [13] Iturriaga, R., Oyarce, M.P. and Dias, A.C.R. (2017) Role of Carotid Body in Intermittent Hypoxia-Related Hypertension. *Current Hypertension Reports*, **19**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0735-0>
- [14] Hnin, K., Mukherjee, S., Antic, N.A., *et al.* (2018) The Impact of Ethnicity on the Prevalence and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Reviews*, **41**, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.01.003>
- [15] Bisogni, V., Pengo, M.F., Maiolino, G., *et al.* (2016) The Sympathetic Nervous System and Catecholamines Metabolism in Obstructive Sleep Apnoea. *Journal of Thoracic Disease*, **8**, 243-254.
- [16] Jouett, N.P., Watenpaugh, D.E., Dunlap, M.E., *et al.* (2015) Interactive Effects of Hypoxia, Hypercapnia and Lung Volume on Sympathetic Nerve Activity in Humans. *Experimental Physiology*, **100**, 1018-1029. <https://doi.org/10.1113/EP085092>
- [17] Jin, Z.N. and Wei, Y.X. (2016) Meta-Analysis of Effects of Obstructive Sleep Apnea on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Journal of Geriatric Cardiology*, **13**, 333-343.
- [18] Voulgaris, A., Archontogeorgis, K., Steiropoulos, P., *et al.* (2021) Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Overlap Syndrome. *Current Vascular Pharmacology*, **19**, 285-300. <https://doi.org/10.2174/18756212MTA1hMzMj4>
- [19] Lutsey, P.L., McClelland, R.L., Duprez, D., *et al.* (2015) Objectively Measured Sleep Characteristics and Prevalence of

- Coronary Artery Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Sleep Study. *Thorax*, **70**, 880-887. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206871>
- [20] Morra, S. and Roubille, F. (2018) Obstructive Sleep Apnoea: From Respiratory Events to Coronary Microvascular Dysfunction. *Acta Cardiologica*, **73**, 319-324. <https://doi.org/10.1080/00015385.2017.1384183>
- [21] Kholdani, C., Fares, W.H. and Mohsenin, V. (2015) Pulmonary Hypertension in Obstructive Sleep Apnea: Is It Clinically Significant? A Critical Analysis of the Association and Pathophysiology. *Pulmonary Circulation*, **5**, 220-227. <https://doi.org/10.1086/679995>
- [22] Wong, H.S., Williams, A.J. and Mok, Y. (2017) The Relationship between Pulmonary Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **23**, 517-521. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000421>
- [23] Linz, D., Woehrle, H., Bitter, T., et al. (2015) The Importance of Sleep-Disordered Breathing in Cardiovascular Disease. *Clinical Research in Cardiology*, **104**, 705-718. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0859-7>
- [24] Schahab, N., Sudan, S., Schaefer, C., et al. (2017) Sleep Apnoea Is Common in Severe Peripheral Arterial Disease. *PLOS ONE*, **12**, e0181733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181733>
- [25] Pizarro, C., Schaefer, C., Kimeu, I., et al. (2015) Underdiagnosis of Obstructive Sleep Apnoea in Peripheral Arterial Disease. *Pneumologie*, **69**, V300. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544756>
- [26] Baillieux, S., Dekkers, M., Brill, A.K., et al. (2022) Sleep Apnoea and Ischaemic Stroke: Current Knowledge and Future Directions. *The Lancet Neurology*, **21**, 78-88. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00321-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00321-5)
- [27] Flenley, D.C. (1985) Sleep in Chronic Obstructive Lung Disease. *Clinics in Chest Medicine*, **6**, 651-661. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00402-0](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00402-0)
- [28] Greenberg-Dotan, S., Reuveni, H., Tal, A., et al. (2014) Increased Prevalence of Obstructive Lung Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Breath*, **18**, 69-75. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0850-3>
- [29] Turciani, P., Skrickova, J., Pavlik, T., et al. (2015) The Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. *Biomedical Papers*, **159**, 422-428. <https://doi.org/10.5507/bp.2014.002>
- [30] Soler, X., Gaio, E., Powell, F.L., et al. (2015) High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, **12**, 1219-1225. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-336OC>
- [31] McNicholas, W.T. (2009) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea: Overlaps in Pathophysiology, Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **180**, 692-700. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0347PP>
- [32] Shiina, K., Tomiyama, H., Takata, Y., et al. (2012) Overlap Syndrome: Additive Effects of COPD on the Cardiovascular Damages in Patients with OSA. *Respiratory Medicine*, **106**, 1335-1341. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.05.006>
- [33] Hang, L.W., Hsu, J.Y., Chang, C.J., et al. (2016) Predictive Factors Warrant Screening for Obstructive Sleep Apnea in COPD: A Taiwan National Survey. *The International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 665-673. <https://doi.org/10.2147/COPD.S96504>
- [34] Lopez-Campos, J.L., Soler-Cataluna, J.J. and Miravittles, M. (2020) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report: Future Challenges. *Archivos de Bronconeumología (England Ed)*, **56**, 65-67. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2019.06.014>
- [35] Taranto-Montemurro, L., Messineo, L., Perger, E., et al. (2016) Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *COPD*, **13**, 706-711. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1199668>
- [36] Odutayo, A., Wong, C.X., Hsiao, A.J., et al. (2016) Atrial Fibrillation and Risks of Cardiovascular Disease, Renal Disease, and Death: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **354**, i4482. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4482>
- [37] 汪亚亚. COPD-OSAHS 重叠综合征的临床特征及相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2020.
- [38] Gaul, D.S., Stein, S. and Matter, C.M. (2017) Neutrophils in Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **38**, 1702-1704. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx244>
- [39] Macrea, M., Campbell, S., Martin, T., et al. (2018) The Peripheral Neutrophils in Subjects with COPD-OSA Overlap Syndrome and Severe Comorbidities: A Feasible Inflammatory Biomarker? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **27**, 1677-1682. <https://doi.org/10.17219/acem/75904>
- [40] Butler, M.P., Emch, J.T., Rueschman, M., et al. (2019) Apnea-Hypopnea Event Duration Predicts Mortality in Men and Women in the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 903-912. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0758OC>
- [41] Bae, E., Kwak, N., Choi, S.M., et al. (2021) Mortality Prediction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ob-

- structive Sleep Apnea. *Sleep Medicine*, **87**, 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.09.011>
- [42] Du, W., Liu, J., Zhou, J., *et al.* (2018) Obstructive Sleep Apnea, COPD, the Overlap Syndrome, and Mortality: Results from the 2005 & 2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 665-674. <https://doi.org/10.2147/COPD.S148735>
- [43] Kendzerska, T., Povitz, M., Bai, X., *et al.* (2022) Coexistence of Clinically Significant Obstructive Sleep Apnea with Physician-Diagnosed Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population Study of Prevalence and Mortality. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, **6**, 24-34. <https://doi.org/10.1080/24745332.2020.1828005>
- [44] Tang, M., Wang, Y., Wang, M., *et al.* (2021) Risk for Cardiovascular Disease and One-Year Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Overlap Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 767982. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.767982>
- [45] Akinnusi, M., El-Masri, A.R., Lawson, Y., *et al.* (2021) Association of Overlap Syndrome with Incident Atrial Fibrillation. *Internal and Emergency Medicine*, **16**, 633-642. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02469-y>
- [46] Ioachimescu, O.C., Janocko, N.J., Ciavatta, M.M., *et al.* (2020) Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) Cohort Study: 10-Year Assessment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 267-277. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8180>
- [47] Jaoude, P. and El-Solh, A.A. (2019) Predictive Factors for COPD Exacerbations and Mortality in Patients with Overlap Syndrome. *The Clinical Respiratory Journal*, **13**, 643-651. <https://doi.org/10.1111/crj.13079>
- [48] Patil, S.P., Ayappa, I.A., Caples, S.M., *et al.* (2019) Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **15**, 335-343. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>
- [49] Malhotra, A., Schwartz, A.R., Schneider, H., *et al.* (2018) Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-Disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 289-299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2510ST>
- [50] McNicholas, W.T., Hansson, D., Schiza, S., *et al.* (2019) Sleep in Chronic Respiratory Disease: COPD and Hypoventilation Disorders. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190064. <https://doi.org/10.1183/16000617.0064-2019>
- [51] Singh, G., Agarwal, A., Zhang, W., *et al.* (2019) Impact of PAP Therapy on Hospitalization Rates in Medicare Beneficiaries with COPD and Coexisting OSA. *Sleep Breath*, **23**, 193-200. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1680-0>
- [52] Schreiber, A., Surbone, S., Malovini, A., *et al.* (2018) The Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Pulmonary Function May Depend on the Basal Level of Forced Expiratory Volume in 1 Second. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 6819-6827. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.103>
- [53] Su, M., Huai, D., Cao, J., *et al.* (2018) Auto-Trilevel versus Bilevel Positive Airway Pressure Ventilation for Hypercapnic Overlap Syndrome Patients. *Sleep Breath*, **22**, 65-70. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1529-y>
- [54] McNicholas, W.T. (2018) Comorbid Obstructive Sleep Apnoea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, S4253-S4261. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.117>